UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 – N° 383

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA SYPHILIS CONGÉNITALE DU LAPIN

Travail effectué au Laboratoire de Sérologie,
sous la direction de M. le Professeur R. PAUTRIZEL,
avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène (Professeur BUGNARD)
et du Fonds de Recherches de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 14 Juin 1955

PAR

Annie-Nadia-Marie-Catherine RIVASSEAU,
née COUTANT

PHARMACIEN
DIPLÔMÉE DE SÉROLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR
DIPLÔMÉE D'HÉMATOLOGIE ET DE COPROLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Née à Bordeaux (Gironde), le 17 Février 1925.

Examinateurs de la Thèse :

MM. PAUTRIZEL, professeur..... *Président*
SIGALAS, professeur.....
JOULIA, professeur..... *Juges*
MAYER, professeur.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0020

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 382

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA SYPHILIS CONGÉNITALE DU LAPIN

Travail effectué au Laboratoire de Sérologie,
sous la direction de M. le Professeur R. PAUTRIZEL,
avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène (Professeur BUGNARD)
et du Fonds de Recherches de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 14 Juin 1955

PAR

Annie-Nadia-Marie-Catherine RIVASSEAU,
née COUTANT

PHARMACIEN
DIPLÔMÉE DE SÉROLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR
DIPLÔMÉE D'HÉMATOLOGIE ET DE COPROLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Née à Bordeaux (Gironde), le 17 Février 1925.

Examinateurs de la Thèse :

MM. PAUTRIZEL, professeur..... *Président*
SIGALAS, professeur..... *Juges*
JOULIA, professeur..... *Juges*
MAYER, professeur..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, MORETTI, LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A la mémoire du Docteur André Paponnet

Médecin en Chef de 1re Classe de la Marine

A mon cher petit François

A mes parents et à mon frère

A mon mari

En souvenir de notre travail en commun.

Meis et Amicis

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE ET EMBRYOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

EXPERT DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CHEVALIER DU MÉRITE MARITIME

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PAUTRIZEL

DOCTEUR ÈS SCIENCES

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DÉPARTEMENTAL DE SÉROLOGIE

EXPERT DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

AVANT-PROPOS

Au terme d'une thèse, il est un chapitre agréable, mais délicat à rédiger : celui des remerciements.

Les nôtres vont d'abord à ceux qui, pendant ces trois dernières années, ont travaillé près de nous, au Laboratoire de Sérologie. Tous, peu ou beaucoup, nous ont aidée. A tous, nous disons merci.

Nous sommes heureuse, en particulier, de remercier M^me^ M. Couthenx, M^lle^ N. Refouil et M^me^ F. Szersnovicz de leur collaboration amicale et dévouée.

Avec beaucoup de bonne grâce, le personnel du Laboratoire départemental de Sérologie a exécuté pour nous des examens sérologiques nombreux.

Nous tenons à l'en remercier.

Nous ne saurions oublier M. le Professeur J. Masquelier, dont les précieux conseils nous ont permis de parfaire la forme de ce travail.

M. le Professeur G. Moustardier veut bien nous honorer de son amitié. Tout au long de cette thèse, il a su nous encourager. Sa présence, le jour de notre soutenance, nous est un grand plaisir.

Une partie de ces expériences a été réalisée au Laboratoire d'Histologie, par M. le Professeur G. Mayer et ses collaborateurs, M^lle^ J. Duluc et M. R. Canivenc.

Il ne nous est pas facile de leur dire combien leur accueil, simple et si cordial, nous a souvent touchée.

M. le Professeur F. Tayeau, avec sa coutumière courtoisie, a mis à notre disposition les richesses de son Laboratoire.

Nous lui adressons nos très sincères remerciements.

Nous ressentons très vivement l'honneur de compter M. le Professeur P. Joulia parmi nos juges.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profond respect.

De nos études, nous conservons le souvenir des leçons claires et vivantes, empreintes de la souriante philosophie d'un Maître cultivé. L'enseignement de M. le Professeur R. Sigalas nous a donné le goût de la précision et de l'ordre.

De cela et de sa constante bienveillance, nous lui exprimons notre gratitude.

M. le Professeur Raymond Pautrizel a été pour nous un Maître au sens élevé et complet du terme.

Il nous a inspiré l'amour de la recherche, l'amour aussi de cette Science logique qu'est l'Immunologie.

Malgré les occupations multiples qui, chaque jour, l'accaparent davantage, il reste proche de nous et accessible. Il est sensible à nos difficultés de tout ordre et toujours prompt à nous aider à les résoudre.

Nous avons essayé de le remercier silencieusement, en travaillant de notre mieux.

Nous serions heureuse qu'il comprenne, à travers ces lignes maladroites, combien nous lui avons voué d'admiration et de reconnaissance.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA SYPHILIS CONGÉNITALE DU LAPIN

INTRODUCTION

En 1938, G. Lévy [32] rédigé, pour l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale, le chapitre de la syphilis expérimentale.

Il consacre un court paragraphe à la syphilis congénitale du Lapin :

« ... Les lapereaux nés de géniteurs atteints de lésions locales seraient en général sains, mais les lapereaux issus de générateurs atteints de syphilis généralisée peuvent présenter de la kératite... L'absence ou l'extrême rareté de la syphilis congénitale chez les Rongeurs serait due à des particularités biologiques et anatomiques du filtre placentaire chez ces animaux... »

Ces quelques lignes, nettement inspirées des théories de Levaditi [31], expriment l'opinion officielle sur le problème : elles n'ont pas été modifiées depuis près de vingt ans. Le conditionnel dont elles s'accompagnent impose à l'esprit plusieurs questions; tout d'abord celle-ci :

La syphilis congénitale existe-t-elle, oui ou non, chez le Lapin ? Et, aussitôt après, cette deuxième interrogation suit la première :

Si vraiment la transmission congénitale de la syphilis n'existe pas chez cet animal, quelles sont les raisons qui président à ce phénomène biologique ? L'absence de contamination du fœtus de lapine est-elle due à l'inter-

vention du placenta, à une protection immunologique conférée par la mère à son petit, à un facteur tréponémicide de nature inconnue ?

C'est à ces questions que ce travail essaie de répondre.

*
**

Une mise au point bibliographique **sur la question de la syphilis congénitale expérimentale** est nécessaire : c'est l'objet d'une *première partie*.

La *seconde partie* décrit **nos expériences personnelles.**

Enfin, un *dernier temps* est consacré à la **discussion.** Il y est envisagé comment nos résultats peuvent s'accorder ou s'opposer à ceux qu'on retrouve dans la littérature médicale et scientifique.

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE

I. — GÉNÉRALITÉS

Le problème de la syphilis congénitale et de ses manifestations a passionné bien des auteurs.

La possibilité de travailler sur l'animal ouvre le champ à de grandes espérances.

Dans différents pays, quelques chercheurs s'attaquent à cette question. Ils essaient de réaliser les combinaisons que la nature peut faire naître, et varient presque à l'infini les protocoles expérimentaux. Ils multiplient les accouplements et observent ensuite patiemment, attentivement — souvent pendant des années — les produits obtenus.

Mais peu à peu ce zèle se ralentit, les publications s'espacent : les résultats semblent par trop décevants.

A la veille de la guerre, les publications de Kemp (1938) [23, 25] tombent comme un point d'orgue. Et le silence se fait pendant près de dix ans sur cette question si controversée.

De 1908 à 1938, les théories s'affrontent, les hypothèses se croisent. Quelques chercheurs affirment l'existence d'une syphilis congénitale chez le Lapin. Ils décrivent ses manifestations : des lésions le plus souvent oculaires, dans lesquelles le tréponème est présent.

D'autres expérimentateurs restent sur la réserve : ils observent des anomalies troublantes chez les lapereaux dont les parents sont syphilitiques. Mais ils n'osent affirmer cette étiologie. Jamais, en effet, le tréponème n'a pu être mis en évidence chez les animaux suspects.

Enfin, il est des auteurs qui refusent à la syphilis toute incidence sur les portées de jeunes lapereaux procréés par des parents malades.

Bien que le Lapin soit l'animal de choix, des essais sont faits sur d'autres animaux.

Une classification des expériences publiées, des hypothèses conçues, est évidemment, à priori, arbitraire.

Dans un domaine aussi complexe et variable, il est clair qu'il n'y a pas deux résultats parfaitement identiques, deux théories exactement semblables.

Du positif au négatif, il existe une large zone où s'étale toute la gamme nuancée des opinions.

Cependant, nous croyons utile, pour la netteté de cet exposé préliminaire, d'adopter un plan qui permette de dégager clairement les lignes maîtresses.

L'ordre suivant a finalement été adopté :

Dans la première partie, il sera rendu compte des travaux qui concernent **la syphilis congénitale du Lapin.** Protocoles et résultats y sont, sans commentaires, résumés. On étudiera tout d'abord les cas de transmission, ensuite les cas douteux et, enfin, les essais négatifs.

Une deuxième partie est consacrée à **la syphilis congénitale étudiée chez d'autres espèces animales :** Souris, Hamster, Lama.

Enfin, avant de conclure, les **hypothèses conçues** par certains auteurs pour expliquer leurs résultats sont résumées. Les **expériences subsidiaires** que ceux-ci ont entreprises pour vérifier leurs théories sont décrites.

II. — LA SYPHILIS CONGÉNITALE DU LAPIN

Ce Rongeur réceptif, prolifique, bon marché, est l'animal le plus souvent utilisé en syphilis expérimentale.

A. — Observations des transmissions congénitales du tréponème

C'est à Wiman [44] que revient, en 1908, l'honneur d'avoir publié le premier cas de syphilis congénitale chez le Lapin. Sous ce titre : « Un cas de kératite chez un jeune lapin. Syphilis héréditaire ? », accompagné d'un point d'interrogation prudent, voici l'expérience qu'il relate :

« Une lapine inoculée dans la chambre antérieure de l'œil, puis par voie sous-cutanée, est aussitôt après accouplée avec un mâle sain.

« Elle développe pendant sa gestation une kératite au niveau de laquelle les tréponèmes pullulent, puis elle met bas à terme ses lapereaux.

« L'un d'eux, lorsqu'il ouvre les yeux, montre des lésions oculaires dans lesquelles le tréponème est présent.

« Cette kératite *doit* être d'origine intra-utérine, conclut Wiman, car cliniquement elle date environ de trente-cinq jours.

« Or, ce petit lapin est âgé seulement de dix-huit jours. »

Quelques années plus tard, Uhlenhuth et Mulzer [42, 43] provoquent chez des lapines gravides une infection intense et généralisée. Ils leur inoculent par voie intra-veineuse ou même intra-cardiaque, vers le milieu de la gestation, des doses massives — pour l'époque — de tréponèmes pathogènes (10 cm^3 d'une suspension contenant 1 à 3 tréponèmes par champ microscopique).

Souvent la lapine ne résiste pas à ce traitement et meurt après l'injection (*).

L'une d'elles donne cependant le jour à quatre petits. Les trois premiers sont et restent sains. Le quatrième développe, vers l'âge de trois mois, une lésion typique de la cloison

(*) Sans doute à la suite d'un choc provoqué par les particules de la suspension.

nasale, où les tréponèmes foisonnent. La lapine mère présente vers la même époque une atteinte semblable, localisée également à la cloison nasale.

Vers 1920 Artz et Kerl [2], dont nous n'avons pu retrouver le travail, ont vu naître d'une lapine inoculée dans le clitoris, deux lapereaux chez qui l'infection a pu être prouvée.

Il faut attendre ensuite 1929 et les publications de Grigoriew et Yarishew [15, 17] pour trouver de nouveaux cas de syphilis congénitale chez le Lapin. Les auteurs inoculent des lapines dans la chambre antérieure de l'œil. Les femelles atteintes de kératite active sont accouplées; par la suite, leurs petits sont mis en observation.

Deux fois, Gregoriew et Yarishew constatent chez ces lapereaux, vers l'âge de neuf mois, un obscurcissement de la cornée, très peu différent cliniquement et histologiquement d'une kératite d'inoculation. Après examen histopathologique selon la technique de Levaditi, le tréponème est visible dans la cornée, au microscope, sur fond noir.

B. — Stigmates de syphilis congénitale chez le Lapin

C'est sous ce titre que Brown et Pearce [8] publient, en 1925, leurs expériences. Ils accouplent des femelles syphilisées par voie intraveineuse, avec des mâles porteurs de lésions locales. Un monstre mort-né, sans queue ni rate, avec des malformations des extrémités et de l'hydrocéphalie, tel est le résultat d'un de ces accouplements.

Une portée de six lapereaux naît ensuite; l'un d'eux développe une kératite extérieurement différente d'une kératite syphilitique. Cette anomalie s'accompagne d'un retard de croissance. L'origine syphilitique de ces troubles n'est pas démontrée. Le tréponème n'est mis en évidence ni par examen direct, ni par passage d'organes. Les cinq autres petits lapins de la portée présentent de l'alopécie

accompagnée de dermite. Ils réagissent plus faiblement à l'injection de tréponème pathogène que les animaux de contrôle.

Les essais de Bessemans et Van Canneyt [4] paraissent en 1933. Huit femelles atteintes depuis vingt à vingt-deux jours de syphilis oculaire, sont accouplées avec des mâles sains ou porteurs de lésions testiculaires ou oculaires. Sur ces huit portées, deux disparaissent, deux se composent de lapereaux mort-nés, les quatre autres comprennent vingt-six petits dont vingt-quatre meurent assez rapidement. Deux de ces jeunes animaux présentent pendant leur courte vie des troubles oculaires : le premier, une cataracte double congénitale; le second, une kératite fugace.

Aucune preuve de l'origine syphilitique de ces anomalies n'est apportée par les auteurs qui n'ont pratiqué chez les lapereaux suspects aucun examen spécial. Seul l'un des survivants a été soumis au critère du passage ganglionnaire (négatif) et a réagi normalement à une inoculation intra-cornéenne de tréponèmes.

Ces faits sont cependant considérés par les auteurs comme des signes probables « d'héredo-syphilis ». Bessemans [3] obtient d'ailleurs à peu près les mêmes résultats avec des Lapins atteints de pallidoïdose.

Au chapitre des anomalies imputées à la syphilis, signalons rapidement la curieuse observation de Gregoriew et Yarishew [16] : un monstre sans tête, né d'une mère saine et d'un père syphilitique. Des passages d'organes et des examens histopathologiques sont pratiqués sans succès.

C. — Absence de syphilis congénitale chez le Lapin

Bertarelli [5], en 1908, qui étudie l'immunité du Lapin vis-à-vis de la syphilis cornéenne, est ainsi amené à observer des lapereaux dont les mères sont atteintes de kératite syphilitique récente. Il fait les remarques suivantes : les femelles avortent facilement; leurs petits sont fragiles mais

semblent sains. Ils développent, après inoculation, une kératite syphilitique classique. Et il conclut : les lapines ne transmettent à leur portée ni infection, ni immunité. (Il est à noter que ces essais, gênés par des avortements répétés, ne lui ont permis d'inoculer que deux jeunes lapins).

Simonelli [39], toujours en 1908, reprend et confirme les expériences de Bertarelli [5].

Arman [1], dans un essai important publié à Pise, en 1910, et que nous n'avons pu retrouver, tire de ses expériences les conclusions suivantes : l'accouplement d'une lapine et d'un lapin tout deux syphilitiques (kératite) peut être suivi d'une gestation normale ou d'un avortement. Il peut aussi demeurer stérile. Lorsque des lapereaux naissent, ils sont sains.

Nous regrettons vivement de n'avoir pu consulter l'original de ce travail, qui est cité par plusieurs auteurs et qui paraît avoir été important.

Gravagna [14] observe le résultat de neuf accouplements subis par des lapins atteints de kératite à la suite d'une inoculation dans la chambre antérieure de l'œil. Sur neuf gestations, l'une se termine par un avortement, les huit autres par l'expulsion de trente-deux fœtus morts. Le tréponème n'a pas été recherché chez les embryons.

Lombardo [33], en 1911, étudie l'influence de la syphilis sur la fécondité, la gravidité et la postérité des lapins. Dans ces expériences, les femelles sont inoculées par voie intraveineuse, et les mâles sont porteurs de kératite ou de syphilome. Sur vingt-huit gestations, il observe trois avortements, l'expulsion d'un fœtus macéré, et il voit naître cent onze lapins qui semblent normaux. Un lapereau par portée est sacrifié pour recherche histologique du tréponème et passage d'organes. Ces examens s'avèrent négatifs. A deux mois, un de ces petits lapins présente une opacité cornéenne fugace et non spécifique. Peut-être les animaux nés dans ces conditions sont-ils plus fragiles et moins réceptifs que leur congénères à l'infection tréponémique.

Mais Lombardo précise qu'il faudrait, pour apprécier ces différences de résistance et d'immunité, opérer parallèlement sur des animaux témoins. La syphilis congénitale, chez le Lapin, doit être, si elle existe, « una evenienza rarissima », termine cet auteur.

De Napoli [10] observe vingt-quatre gestations, fruits de l'accouplement de lapines atteintes de kératite avec des mâles porteurs de syphilome. Deux fois, la lapine avorte; vingt-deux fois la gravidité se poursuit normalement; ces gestations se terminent par la naissance de quatre-vingt-deux petits : deux sont mort-nés et macérés, trois meurent précocement, mais les soixante-dix-sept autres sont vivants et normaux. Ils ne présentent aucune immunité. Parvenus à l'âge adulte, ils procréent eux aussi des lapereaux sains.

Les lapereaux dont la mère a été inoculée par voie intracardiaque avec une suspension de tréponèmes pathogènes, naissent indemnes, tel est le résumé des publications de Steinert [40] parues vers 1920 et dont nous n'avons pu, malgré nos efforts, retrouver la référence exacte.

Levaditi [27, 28, 29], entre 1920 et 1925, étudie la possibilité d'une transmission héréditaire à partir d'animaux porteurs de lésions génitales. Les inoculations sont faites soit à partir de virus dermotrope, soit avec *Treponema cuniculi*. Selon le virus inoculé, aucune différence appréciable n'est enregistrée dans les résultats. Jamais le spirochète n'a été retrouvé dans les organes des lapereaux ainsi procréés qui, d'ailleurs, ne présentent aucune immunité vis-à-vis du virus syphilitique.

Levaditi et ses collaborateurs, bien qu'ils remarquent chez leurs jeunes lapins des dystrophies, des arrêts de croissance et une morti-natalité qu'ils qualifient d'exceptionnelle, concluent à l'absence de syphilis congénitale chez ce Rongeur.

Fischl [13], en 1926, reprend le protocole d'Uhlenhuth : inoculation intraveineuse de tréponèmes pathogènes à des lapines vers le milieu de la gestation. Il raconte l'expé-

rience suivante : peu après la mise bas, la femelle meurt. Sur huit petits, cinq vivent; ils sont inoculés à l'âge de trois mois, dans la chambre antérieure de l'œil, et réagissent avec la même intensité que les animaux de contrôle. Les trois derniers sont mort-nés et l'un d'eux présente une hydropisie généralisée. Un examen histologique de leurs organes ne permet pas la mise en évidence du spirochète.

Finkelstein et Orlow [11] inoculent des lapines au niveau de la vulve ou dans la conjonctive. Les mâles reçoivent du tréponème par voie intratesticulaire ou intradermique. Les auteurs observent un haut pourcentage de stérilité chez ces animaux. Dix-sept lapereaux, fruits de huit accouplements entre des procréateurs ainsi syphilisés, naissent fragiles mais sains. Leur sérologie (*) est négative. Sept d'entre eux sont soumis à un examen radiologique qui ne révèle rien d'anormal. Sept autres sont sacrifiés pour des passages d'organes qui, tous, sont négatifs. Quatre, enfin, réagissent positivement à une inoculation de tréponèmes pathogènes. Fait curieux, deux de ces jeunes lapins présentent, le premier à huit mois, le second à treize mois, un torticolis très accentué. Ce trouble s'accompagne d'un clocher sérologique (*). Les autres examens, passages d'organes et exploration radiologique, sont muets.

Les travaux de Kemp [23, 25] et de ses collaborateurs, en 1937 et 1938, marquent une étape décisive. Il semble au lecteur objectif qu'ils soient empreints d'une particulière rigueur. Il est vrai que cet auteur dispose de moyens plus parfaits que ceux de ses devanciers. Il utilise pour ses inoculations la souche Nichols, c'est-à-dire une souche de tréponème pathogène spécialement acclimatée à l'espèce Lapin; des animaux nombreux lui permettent d'effectuer ses essais sur une large échelle, et de pratiquer systématiquement et parallèlement des contrôles sur des lots d'animaux témoins.

(*) Réactions pratiquées : Sachs-Georgi, Kahn et B.-W.

Kemp réalise successivement deux séries d'expériences. Les conditions expérimentales de son premier travail publié en 1937, avec la collaboration de Paul Rosahn [25], sont les suivantes : infection et fécondation des lapines sont très rapprochées dans le temps (deux à quatre jours d'intervalle). Les femelles sont inoculées sur le dos, en « granulating wounds », avec une suspension de *Treponema pallidum* souche Nichols. Cet inoculum contient 1 à 3 tréponèmes par champ microscopique. Un examen sur fond noir permet de vérifier la spécificité des lésions développées au point d'inoculation. Deux à quatre jours après, les lapines sont accouplées. Au moment de la mise bas, trois fœtus par portée sont sacrifiés. Les organes broyés de ces embryons sont injectés dans les testicules de Lapins adultes sains. Ces Lapins, observés pendant quatre-vingt-dix jours, ne développent aucune lésion locale suspecte. Passé ce délai, ils sont soumis au critère du passage ganglionnaire : le résultat en est également négatif. Enfin, ils réagissent avec la même intensité que les animaux témoins, à une inoculation intratesticulaire de tréponèmes. Les organes de dix-huit fœtus, produits de six portées différentes, sont ainsi testés.

Kemp et Rosahn [25] comparent ensuite la postérité de quatre femelles syphilitiques (*) à celle de quatre lapines normales. Les lapereaux sont élevés dans les mêmes conditions. A l'âge de dix semaines, ils sont inoculés avec du tréponème pathogène. Les tableaux qui résument cet essai sont éloquents : il n'existe pratiquement aucune différence de développement, de robustesse ou d'immunité entre les lapereaux suspects de syphilis congénitale et leurs congénères.

Dans un deuxième travail, réalisé cette fois avec Fitzgerald, Kemp [23] reprend exactement les mêmes essais que précédemment. Seule change une des conditions d'expérience : ici, infection et accouplement ne sont pas simul-

(*) Inoculées et accouplées presque simultanément selon le protocole indiqué plus haut.

tanés; c'est seulement quatre-vingt-dix jours après l'inoculation (*) que les lapines sont accouplées. Les résultats obtenus sont à peu près identiques à ceux des expériences précédentes. Chez quinze lapereaux nés de mère syphilitique, jamais l'infection n'a pu être détectée. La croissance de quinze autres jeunes lapins, procréés dans les mêmes conditions, est normale; leur réceptivité à l'égard du tréponème est sensiblement la même que celle des animaux témoins. Une seule observation est faite par les auteurs : six de ces lapereaux développent de l'alopécie. Ces jeunes lapins sont soumis aux critères énumérés plus haut, qui se montrent tous régulièrement négatifs. Kemp [23], à ce sujet, précise : « Nous avons systématiquement recherché l'infection syphilitique chez les animaux qui semblent débiles et présentent quelque anomalie. En effet, cette fragilité, ces troubles ont été souvent attribués par certains auteurs à l'influence directe ou indirecte de la syphilis. Quant à nous, jamais nous n'avons pu mettre en évidence, chez eux, d'infection apparente ou latente. Or, la souche Nichols est pathogène pour le Lapin, à un degré tel qu'il nous semble invraisemblable de penser qu'une atteinte syphilitique de cet animal ait pu rester indécelée. »

III. — LE PROBLÈME DE LA SYPHILIS CONGÉNITALE CHEZ D'AUTRES ESPÈCES ANIMALES

Seiffert [38] a travaillé, en 1934, sur des Souris blanches qu'il inocule par voie sous-cutanée. Dans ses essais, il accouple des mâles sains avec des femelles contaminées ou vice-versa. Il fait varier le temps qui sépare les dates d'infection et d'accouplement : vingt-quatre heures, huit jours, trois semaines, six semaines, tels sont les intervalles essayés. Il constate les faits suivants : la syphilis ne se transmet chez la Souris ni par contact sexuel, ni par voie

(*) Toujours pratiquée selon la même technique en « granulating wound ».

congénitale. La fécondité des procréateurs diminue notablement lorsque l'infection date chez eux de plus de trois semaines.

Levaditi, Vaisman, Schoen et Manin [31], en 1935, observent des portées de Souris blanches dont l'un et l'autre des procréateurs sont syphilitiques : ils ne signalent chez ces jeunes souriceaux ni anomalie, ni fragilité, ni infection, ni immunité à l'égard du virus tréponémique.

Johnson [19], en 1949, publie ses expériences personnelles sur le Hamster. Le petit, dont les parents sont syphilitiques, naît et reste sain : il ne présente aucune lésion suspecte, ses organes ne sont pas infectieux pour le Lapin, il contracte facilement la syphilis.

Nous terminerons par les travaux de Jauréguy et Lancelotti [18] qui ont choisi comme animal d'expérience le Lama. Les recherches de ces auteurs sont intéressantes. En effet, d'après eux, le Lama présente une syphilis dont le développement et l'évolution sont semblables à ceux de la syphilis humaine. Son déroulement est plus rapide, mais là réside la seule différence. Jauréguy et Lancelotti [18] ont observé des manifestations de syphilis congénitale chez le Lama, analogues en tous points à celles que l'on rencontre chez l'Homme. La sérologie de ces jeunes animaux est positive. Le tréponème se retrouve au niveau des lésions qu'ils présentent. Signalons cependant que leurs travaux n'ont pas été confirmés, en particulier par Bosselini (*), Lombardo et Tornabuoni (**).

IV. — HYPOTHÈSES EXPLICATIVES
THÉORIE PLACENTAIRE

Cette revue bibliographique peut se résumer ainsi :

En cinquante ans, quatre cas de syphilis congénitale ont été observés chez le Lapin.

(*) Bosselini (P. L.). — *G. ital. Derm. Sif.*, 1927, **68**, 296.

(**) Lombardo (C.) & Tornabuoni (G.). — *G. ital. Derm. Sif.*, 1927 **68**, 298.

Dans la colonne opposée, les résultats négatifs s'inscrivent par centaines.

Une conclusion s'impose : la syphilis congénitale, chez le Lapin, est non la règle, mais l'exception.

Pour expliquer ce phénomène, Levaditi [27, 28], en 1921, prétend que, chez le Lapin, la syphilis ne se généralise pas : selon lui, elle reste localisée aux parties génitales. Pour cela, il n'existe pas, chez cet animal, de transmission congénitale de cette maladie. Actuellement, cette distinction entre syphilis locale et généralisée, est dépassée. Il est prouvé, en effet, que la syphilis se généralise toujours chez le Lapin comme chez l'Homme. D'ailleurs, dès 1935, Levaditi [31] abandonne cette théorie et met en cause la barrière placentaire. Nous avons vu que ces hypothèses ont inspiré à G. Lévy [32], les conclusions de son article dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

D'ailleurs, le problème du franchissement du placenta par le tréponème semble avoir préoccupé très tôt les auteurs qui se sont intéressés aux questions de syphilis congénitale.

Uhlenhuth et Mulzer [42, 43], dès 1911, s'attachent à le résoudre. Rappelons brièvement leurs essais : une lapine gravide, environ depuis quatorze jours, est sacrifiée cinq minutes après inoculation intraveineuse massive de tréponèmes. Par laparotomie, les fœtus sont extraits; un broyat de chaque embryon est injecté dans le testicule d'un lapin sain. Une fois sur trois, cet animal développe une orchite spécifique. Une émulsion des placentas inoculés selon la même technique est, deux fois sur trois, douée de pouvoir infectieux. Uhlenhuth et Mulzer [42, 43] affirment avoir ainsi démontré le franchissement du placenta par le tréponème pâle.

Leurs expériences ont été reprises et confirmées en 1931 par Finkelstein et Orlow [11]. Entre la troisième et la quatrième semaine de leur gestation, huit femelles sont inoculées par voie intraveineuse. Le tableau ci-contre, qui résume leurs résultats, nous paraît intéressant à reproduire.

TABLEAU I

Numéro des lapins	Age des lapereaux au moment où ils sont sacrifiés pour prélèvement de leurs organes et réinjection de ceux-ci dans le testicule d'un lapin sain.	Temps écoulé entre l'inoculation intraveineuse de la mère et le prélèvement des organes suspects.	Résultat de l'inoculation du placenta a un lapin male	Résultat de l'inoculation des organes des fœtus
1	Fœtus de 28 jours.	24 heures.	+	—
2	Fœtus de 24 jours.	5 jours.	—	—
3	Fœtus de 21 jours.	24 heures.	+	+
4	Fœtus de 21 jours.	45 minutes.	+	+
5	Lapereau de 24 heures.	3 jours.	.....	+
6	Lapereau de 24 heures.	3 jours.	.....	—
7	Lapereau de quelques heures.	1 jour.	.....	—
8	Lapereau de quelques heures.	1 jour.	.....	—

Les auteurs retrouvent trois fois sur huit le tréponème chez le petit lapin. Ils obtiennent donc à peu près les mêmes résultats qu'Uhlenhuth et Mulzer [41, 42]. Les travaux de Finkelstein et Orlow [11] semblent ne pas avoir été connus de Kemp [22, 24] qui conteste les expériences d'Uhlenhuth et assure que celles-ci n'ont jamais pu être reproduites. Il cite, à l'appui de ses affirmations, la publication de Seiffert [38] que nous avons également consultée. Seiffert [38], en effet, utilise lui aussi le protocole d'Uhlenhuth : il trouve que le placenta de la lapine mère est atteint par le tréponème, mais il ne peut mettre en évidence l'infection de l'embryon. Ces résultats sont ceux qu'obtiennent aussi Kemp et Rosahn [25] qui, pour élucider la question du franchissement placentaire, ont mis au point le protocole suivant : des lapines, accouplées quatre à dix

jours après l'inoculation (*), sont sacrifiées et hystérectomisées peu avant la mise bas. Le sang utérin, les placentas, les parois de l'utérus, les fœtus de chaque portée (**) sont séparément broyés. Ces différents broyats sont injectés dans les testicules d'un lapin adulte sain. Voici les résultats de ces passages d'organes : le sang utérin et les placentas donnent cinq fois sur cinq un résultat positif. Les parois utérines sont positives deux fois sur cinq. Les organes des fœtus sont négatifs cinq fois sur cinq.

Ces expériences incitent d'abord Kemp [25] à se prononcer en faveur de la théorie de Levaditi [31]. Il attribue au placenta un rôle de barrière ou, à défaut, un pouvoir tréponémicide. Mais son deuxième travail avec Fitzgerald [23] l'amène à rectifier cette position et à raisonner différemment. En effet, lorsqu'une lapine atteinte de syphilis ancienne est accouplée, on peut admettre que l'infection est généralisée avant la formation du placenta. Celui-ci ne peut donc s'opposer à l'invasion de l'embryon par le tréponème.

Pour expliquer l'absence de syphilis congénitale chez le Lapin, Kemp [23] renonce à l'hypothèse de la barrière placentaire et met en cause un facteur de défense propre à l'embryon. Cette résistance du fœtus à la syphilis qui, onze semaines après la naissance, disparaît, peut être, selon lui, d'ordre chimique ou immunologique. Kemp pose la question de la transmission d'anticorps maternels protecteurs.

Cependant, la théorie placentaire est loin d'être abandonnée. En 1951, après le Congrès de Zurich, elle est de nouveau émise par Levaditi et Vaisman [30].

(*) L'inoculation est faite non par voie intraveineuse, mais toujours en « granulating wounds ».

(**) Tous ces organes sont soigneusement lavés afin d'en éliminer le sang.

Conclusions

Avant de passer à nos expériences, résumons cette étude bibliographique :

La syphilis congénitale est rare chez le Lapin.

Ce fait semble dû soit à l'imperméabilité placentaire, soit à une résistance spéciale de l'embryon, de nature chimique ou immunologique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — ESSAIS PRÉLIMINAIRES

Nous avons voulu d'abord reprendre les expériences que nous venons de rapporter et vérifier la rareté de transmission congénitale de la syphilis chez le Lapin. Il s'agit d'obtenir des lapereaux, nés de mères syphilitiques, qui présentent des signes spécifiques d'infection.

Premier protocole :

Des lapines sont syphilisées par deux injections simultanées, l'une intraveineuse, l'autre intramusculaire, d'un centimètre cube d'une suspension riche (*) de *Treponema pallidum* (souche Nichols). Des examens sérologiques répétés (tests de Kline, Kolmer, V. D. R. L. à antigène cardiolipidique) permettent de vérifier que l'animal développe une infection généralisée. Les sérums de ces lapines, négatifs au départ, sont positifs environ trois semaines après l'inoculation à la dilution du quart au test de Kline. Elles sont alors accouplées. Leurs rejetons sont soigneusement examinés : on recherche chez eux d'éventuelles lésions locales avec présence de tréponèmes, révélés par le microscope sur fond noir. Dès l'âge de quinze jours, les jeunes lapins sont suivis sérologiquement. Parvenus à l'âge adulte, leur réceptivité à l'infection syphilitique est mesurée.

(*) 150 à 200 tréponèmes par champ microscopique environ. La virulence de la suspension est vérifiée par inoculation intratesticulaire à des Lapins sains.

Résultats :

Voici l'histoire de trois portées obtenues dans ces conditions :

1° *Portée de la lapine n° 1.* — Neuf lapereaux naissent : deux d'entre eux meurent à l'âge d'un mois. Deux examens sérologiques pratiqués, l'un au dix-huitième jour, l'autre au vingt-cinquième jour, sont négatifs. Les sept autres petits lapins, apparemment normaux, vivent et demeurent sérologiquement négatifs six mois durant. A cet âge, les quatre mâles de la portée reçoivent dans le testicule 0,7 cm^3 de suspension tréponémique. Entre le septième et le dixième jours après cette inoculation, ils développent une orchite riche en formes spiralées. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus chez les lapins mâles sans passé héréditaire.

2° *Portée de la lapine n° 2.* — Une portée de quatre petits lapins, réduite à trois par la mort de l'un d'eux à deux jours, est ensuite observée. Chez deux de ces animaux, aucune anomalie, soit clinique, soit sérologique, n'est relevée. Le troisième, en revanche, ouvre les yeux tardivement. A ce moment là, son comportement s'affirme anormal : il présente du torticolis, de l'incoordination motrice. Un examen ophtalmologique révèle une cataracte double (*); malheureusement, ce petit meurt à l'âge de quarante-cinq jours. Seuls des examens sérologiques répétés, qui sont restés négatifs, ont été pratiqués.

3° *Portée de la lapine n° 3.* — Un seul lapin naît, normalement constitué, du moins en apparence. Il meurt âgé d'un mois; sa sérologie est restée muette.

Deuxième protocole :

Ici, l'inoculation de tréponèmes pathogènes est faite après l'accouplement, environ vers le dixième jour de la gesta-

(*) Rappelons que Bessemans et Van Canneyt [4] en ont publié un cas en 1932.

tion, toujours par voie intraveineuse et intramusculaire. Nous utilisons donc le protocole d'Uhlenhuth qui a donné jadis un résultat positif.

Résultats :

Cette expérience a été réalisée deux fois. Nous n'avons jamais vu naître les jeunes lapins. Le diagnostic d'avortement ne doit cependant être posé qu'avec réserve. Il n'est pas rare, en effet, de voir les lapines dévorer dès la naissance leurs nouveau-nés. La mise bas ne laisse alors aucune trace apparente.

Conclusions de nos essais préliminaires

Ces expériences ont été trop peu poussées pour qu'il soit permis de conclure. Un nombre restreint d'animaux a été utilisé pour ces essais. De plus, les lapins suspects n'ont pas été soumis au critère du passage ganglionnaire, le seul qui permette de déceler une syphilis inapparente. Cependant, ces quelques résultats semblent plaider en faveur d'une non-contamination du fœtus.

II. — MISE EN ÉVIDENCE DE LA TRAVERSÉE PLACENTAIRE DE DIFFÉRENTS ANTICORPS (*)

L'existence, chez le fœtus de lapine, d'anticorps protecteurs transmis par la mère permettrait de penser qu'il y a là un élément spécifique capable d'augmenter notablement la résistance de l'embryon à l'agent pathogène. Le problème suivant se pose donc : la mère syphilitique transmet-elle à l'embryon des anticorps ? Nous nous proposons d'étudier la question de la traversée placentaire de divers anticorps.

(*) Ce problème a été envisagé d'une manière générale par F. W. R. Brambell, W. A. Hemmings et M. Henderson dans *Antibodies and embryos*, 1 vol., The Athlone Press, London, 1951.

Des anticorps antitréponèmes de culture.

Ce sont les anticorps correspondant aux antigènes communs au tréponème pathogène et au tréponème de culture de la souche Reiter.

De la réagine.

L'anticorps élaboré vis-à-vis de la fraction lipidique du tréponème pâle.

On cherche à obtenir des lapines qui présentent un taux élevé d'anticorps : de la sorte, même si le fœtus reçoit une faible proportion d'anticorps maternels, il est possible d'espérer les déceler.

1° *Présence d'anticorps antitréponémiques chez le lapin nouveau-né*

Ces anticorps sont mis en évidence par le test au Pallignost (à antigène tréponémique).

Protocole :

Pendant quinze jours, tous les deux jours, la lapine reçoit une injection intraveineuse de 5 cm^3 d'une culture pure de tréponème de Reiter (*). Après le dixième jour, pour éviter un choc possible, les inoculations sont faites sous antihistaminique (Phénergan) et selon la technique de Besredka. Après vérification de son taux en anticorps, la lapine est accouplée. Vers le milieu de la gestation (quinzième jour), on lui fait une injection de rappel. A la naissance, les lapereaux sont sacrifiés, saignés : leurs sangs sont mélangés. La mère, dont la sérologie a été vérifiée chaque semaine au cours de la gestation, est également saignée après la mise bas. Un test quantitatif au Pallignost est pratiqué simultanément sur le sérum de la mère et sur le mélange de sérum des lapereaux.

(*) Cette souche a été fournie au Laboratoire par le Docteur Puccinelli, de Milan.

Résultats :

Quatre femelles sont traitées de la sorte : les lapines n^os^ 1, 2, 3 et 4.

La lapine n° 1 meurt quatorze heures après la sixième injection de tréponème de Reiter. A l'autopsie, aucune trace de choc anaphylactique n'est visible.

La lapine n° 2 refuse systématiquement l'accouplement.

La lapine n° 3 accepte l'accouplement mais demeure stérile.

La lapine n° 4 mène sa gestation à terme : six petits lapins naissent. Le sérum de la mère est positif au Pallignost, à la dilution du 1/60; celui des lapereaux à la dilution du 1/20.

Cette expérience permet d'affirmer la présence d'anticorps antitréponémiques chez le fœtus.

2° *La réagine chez le fœtus*

La réagine est détectée par les tests classiques de floculation et d'hémolyse à antigène cardiolipidique : Kline, V. D. R. L., Kolmer. Dans cette série d'expériences, les lapines mères sont sensibilisées par inoculation de tréponème pathogène. Cette syphilisation permet de déclencher en même temps la formation de réagine et d'anticorps antitréponémiques, puisque ces derniers sont élaborés vis-à-vis de fractions communes au tréponème pâle et au tréponème de culture. C'est pour réduire un peu les manipulations de tréponème pathogène toujours moins aisées que nous avons commencé nos expériences sur le tréponème de Reiter.

Protocole :

Sur le dos rasé des femelles, on pratique, en six points différents, six injections intradermiques de 0,25 cm^3^ d'une suspension riche de tréponème pathogène souche Nichols. L'élaboration des anticorps est vérifiée par une surveillance sérologique. Quinze jours environ après l'inoculation, la

lapine est accouplée. Vers le milieu de la gestation, une inoculation de rappel est pratiquée : elle consiste en une deuxième série d'injections intradermiques, identique à la première. Après la naissance, la mère et ses petits sont saignés, mais on essaie ici de ne pas sacrifier d'emblée les lapereaux. Les ponctions cardiaques sont faites avec précaution et seulement le troisième jour *post-partum*. Ceci permet d'effectuer plusieurs saignées successives et de suivre sur les différents échantillons de sérums l'évolution des anticorps chez les jeunes lapins.

Résultats :

Après quelques difficultés, une lapine parvient à mener, dans ces conditions, des gestations à terme. Elle est accouplée successivement cinq fois. Vers le milieu de chacune de ces gestations, on pratique l'inoculation de rappel. Deux de ces accouplements, le deuxième et le troisième, se terminent fâcheusement, l'un par un avortement (?) (deuxième), l'autre par la naissance d'un lapereau mort (troisième). Mais les trois autres (premier, quatrième, cinquième) ont heureusement comme résultats la naissance de portées vivantes et viables. Le tableau ci-dessous rend compte de ces trois expériences : on y voit que le nouveau-né présente une sérologie positive quantitativement toujours inférieure à celle de la mère.

Ceci permet d'affirmer la présence d'anticorps dans l'organisme fœtal, mais n'implique pas à priori la contamination de l'embryon *in utero*. Ce qui importe ici en effet, comme dans tout phénomène biologique, c'est l'évolution de la courbe sérologique (*). Si la sérologie du nouveau-né tend à se négativer rapidement, on peut dire qu'il n'y a pas eu contamination, mais simplement transfert passif des anticorps maternels à l'embryon. Après la naissance, celui-ci élimine rapidement ces globulines étrangères. Au

(*) Voir à ce sujet le travail de P. Joulia, R. Pautrizel, F. Léglise et L. Texier [21].

contraire, lorsque le taux en anticorps croît de semaine en semaine, il y a là une indication formelle de contamination. L'organisme, soumis à la sollicitation antigénique, réagit en élaborant ses anticorps. Ceci a été mis en évidence

TABLEAU II

Numéro des portées. Date des examens sérologiques après la naissance	Examens sérologiques de la mère		Examens sérologiques des lapereaux	
	Kline quantitatif	Pallignost quantitatif	Kline quantitatif	Pallignost quantitatif.
Portée n° 1 : 72 heures.	Positive au 1/4	Anti-complémentaire	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+ +).	Anticomplémentaire.
10 jours.	Positive au 1/16	Anti-complémentaire	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+).	Anticomplémentaire.
15 jours.	Positive au 1/16	Anti-complémentaire	Négative.	Anticomplémentaire.
Portée n° 2 : 72 heures.	Positive au 1/8	Positive au 1/4	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+ +).	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+ +).
7 jours.	Positive au 1/8	Positive au 1/4	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+).	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+).
11 jours.	Positive au 1/16	Positive au 1/4	Négative.	Négative.
Portée n° 3 (*) : 2 heures.	Positive au 1/8	Anti-complémentaire	Positive avec le sérum non dilué. Test qualitatif (+).	Anticomplémentaire.

en syphilis humaine dans le travail de Cuny [9]. Le tableau II montre la présence chez le fœtus d'anticorps

(*) L'exploration sérologique de la portée n° 3 n'a pu être poussée plus avant, la mère dévore ses lapereaux dès le lendemain.

antitréponémiques et de réagine. Ces anticorps sont très rapidement éliminés : ils n'ont pas été élaborés par l'embryon, mais par sa mère qui les lui a transmis.

Conclusions :

Ces expériences nous autorisent à penser qu'il existe chez l'embryon des anticorps protecteurs. Comme la réagine et les anticorps antitréponémiques, ceux-ci franchissent le filtre placentaire.

Nos essais préliminaires sont en accord avec celles-ci. Les lapereaux observés au cours de ces essais et chez lesquels on recherche les signes spécifiques d'une syphilis congénitale ne sont jamais saignés avant l'âge de quinze jours. On s'efforce en effet de les ménager au maximum et on cherche à ne pas provoquer chez eux d'accident mortel.

Les expériences sur la traversée placentaire des anticorps expliquent pourquoi, à cette date, leur sérologie est négative.

D'autre part, le protocole expérimental mis au point avec le tréponème pathogène apporte un argument nouveau en faveur de la non contamination du fœtus *in utero*. La courbe sérologique des lapereaux indique en effet que ces derniers ne sont pas en contact avec l'antigène tréponémique.

III. — INOCULATION *IN UTERO* DE DOSES MASSIVES DE TRÉPONÈMES PATHOGÈNES A DES FŒTUS DE LAPINES SAINES (*)

Il est admis que les cas de syphilis congénitale chez le Lapin sont rares. Certains auteurs invoquent, pour expliquer ce phénomène, la barrière placentaire. Par ailleurs, la présence d'anticorps protecteurs chez le fœtus vient

(*) La plus importante partie des résultats ci-dessous a déjà été publiée [37].

d'être mise en évidence. Il y a donc là deux éléments qui peuvent efficacement intervenir. Mais sont-ils vraiment les facteurs essentiels du problème ? C'est ce qui reste à élucider. Cherchons à éliminer l'intervention possible du placenta et des anticorps protecteurs. Si l'absence de contamination du fœtus persiste malgré ces conditions aggravantes, le débat sera près d'être tranché. Pour supprimer la barrière placentaire, des fœtus de lapines reçoivent *in utero* des doses considérables de *Treponema pallidum*. Cette opération est faite sur des lapines indemnes, de manière à éliminer la possible présence des anticorps protecteurs.

Protocole des inoculations « in utero »

L'intervention doit être faite entre le vingt-deuxième et le vingt-septième jour de la gestation (plus tôt, les fœtus supportent mal un tel traumatisme; plus tard, la paroi utérine se déchire, ce qui rend l'opération très malaisée). La lapine est laissée à jeun vingt-quatre heures (*). Une heure avant l'opération, elle reçoit, par voie intramusculaire, 0,25 cm³ de Spasmalgine. Puis, sous anesthésie à l'éther, on procède à la laparotomie de la femelle gravide et à l'ouverture des cornes utérines. En général, deux embryons par portée sont inoculés à la cuisse avec une aiguille fine. Ils reçoivent des doses massives (**) de tréponème pâle et sont marqués au moment de cette inoculation par ablation d'une phalange. La virulence de la suspension de tréponèmes est vérifiée par injection intratesticulaire à des lapins adultes. Deux heures après la première injection de Spasmalgine, toujours par voie intramusculaire, la femelle reçoit 10 cm³ de sérum glucosé additionné de 0,25 cm³ de Spasmalgine; deux heures après cette dernière, une troisième injection de 0,25 cm³ de Spasmalgine est faite. Quatre à cinq heures après, on peut recommencer à

(*) Cette technique d'inoculation a été mise au point par Jost [20].

(**) Chaque embryon reçoit 0,20 cm³ de suspension contenant 150 à 200 tréponèmes par champ microscopique.

alimenter l'animal. On attend ensuite la mise bas. Dans le cas le plus favorable, les lapereaux inoculés naissent : ils sont soumis à différents critères pour déceler chez eux une infection syphilitique apparente ou inapparente.

Critères d'infection syphilitique

1° L'absence de lésion syphilitique est vérifiée en examinant au microscope sur fond noir, des prélèvements de toute ulcération suspecte présentée par l'animal.

2° Les anticorps syphilitiques sont recherchés : la réagine par les réactions de Kolmer, Kline, V. D. R. L.; l'immobilisine par le test de Nelson.

3° Enfin, on soumet les animaux suspects à des passages ganglionnaires, ce qui permet de déceler la syphilis inapparente. Rappelons brièvement le principe classique du passage ganglionnaire : soit un lapin n° 1, suspect de syphilis inapparente : on prélève ses ganglions poplités qui sont ensuite stérilement broyés. Ce broyat est injecté sous le scrotum (*) d'un lapin sain (lapin n° 2). Ce lapin n° 2 est suivi sérologiquement et cliniquement pendant soixante-dix jours. Dans le cas d'infection syphilitique inapparente du lapin n° 1, le lapin n° 2 présente généralement, dans les six semaines qui suivent l'inoculation, un syphilome riche en tréponèmes et une sérologie positive. Dans les cas douteux, deux passages ganglionnaires successifs sont pratiqués. Soixante-dix jours après l'inoculation du lapin n° 2, si cette inoculation n'a provoqué aucune lésion locale spécifique, les ganglions poplités du lapin n° 2 sont prélevés. Un broyat de ces ganglions est injecté sous le scrotum d'un lapin neuf, le lapin n° 3. Ce lapin n° 3 est soumis aux mêmes investigations que le lapin n° 2.

Les lapines sont, elles aussi, testées par ces trois séries d'épreuves. Une contamination possible par quelques tréponèmes échappés de la plaie, provoquée chez l'embryon lors de l'inoculation, semble intéressante à diagnostiquer.

(*) Selon la technique indiquée par Mac Leod et Arnold [35].

Résultats :

1° *Conséquences de l'opération.* — Vingt-quatre lapines ont été ainsi opérées :

Deux d'entre elles (n^os^ 1 et 2) meurent sur la table d'opération (anesthésie) ;

Quatre autres (n^os^ 3, 4, 5, 6) meurent avant la mise bas;

Il y en a trois (lapines n^os^ 9, 10 et 17) qui expulsent des fœtus mort-nés et deux (lapines n^os^ 7 et 8) qui dévorent leurs petits;

Dans trois autres cas (lapines n^os^ 13, 15 et 16), nous attendons vainement la naissance des lapereaux; rien n'apparaît dans la cage au moment du terme;

Dans les portées des femelles n^os^ 11 et 12, les lapereaux intéressants ont disparu.

(Y a-t-il eu, avant la mise bas, résorption des fœtus, comme l'autopsie a parfois permis de le constater ? La lapine a-t-elle très tôt dévoré ses petits ? Il n'est pas possible de se prononcer.)

La lapine n° 14 met bas les deux embryons suspects (n^os^ F 1 et F 2) qui meurent à l'âge de deux jours;

Les lapines n^os^ 18, 19, 20 et 21 donnent naissance à l'un des deux fœtus inoculés : ce sont les lapereaux n^os^ F 3, F 4, F 5 et F 6;

Enfin, chez les lapines n^os^ 22, 23 et 24, les portées sont complètes et les deux fœtus inoculés *in utero* naissent et vivent : ce sont les lapins n^os^ F 7, F 8, F 9, F 10, F 11 et F 12.

2° *Destinée des fœtus inoculés « in utero ».* — Chez ces dix jeunes lapins, on peut ainsi observer les conséquences d'une inoculation massive de tréponèmes, faite *in utero.*

La plupart naissent malingres. Chez six d'entre eux (n^os^ F 5, F 6, F 9, F 10, F 11 et F 12), la courbe de poids permet une comparaison avec les autres lapereaux de la portée. L'un (n° F 6) a, dès la naissance, un poids moyen : il se développe normalement. Le n° F 12, qui au début est

chétif, récupère en cinq semaines un poids normal. Mais les lapereaux n^os F 5, F 9, F 10 et F 11 sont et restent beaucoup plus maigres que leurs frères.

Huit de ces jeunes lapins (n^os F 5, F 6, F 7, F 8, F 9, F 10, F 11 et F 12) sont soumis aux critères biologiques énumérés plus haut : aucune lésion syphilitique, aucune pointe sérologique, un et parfois deux passages ganglionnaires négatifs, tel est le bilan des examens pratiqués. Chez les lapereaux n^os F 3 et F 4, l'épreuve du passage ganglionnaire n'a pas été faite. Les examens sérologiques et cliniques se montrent négatifs.

En conclusion, malgré les doses considérables inoculées, aucune infection syphilitique *in utero* n'a pu être mise en évidence.

3° *Destinée des mères lapines.* — Seules les femelles n^os 15, 16, 17, 19, 21 et 24 ont pu subir les examens systématiques indiqués plus haut. Les lapines n^os 16, 17, 21 et 24 ont réagi négativement à ces différents critères. Les lapines n^os 15 et 19, en revanche, présentent, dans les trois mois qui suivent l'opération, un passage ganglionnaire positif accompagné d'un virage de leur sérologie.

Conclusions

Ces faits semblent bien montrer que la non contamination du fœtus est due à un facteur propre à l'embryon. La barrière placentaire, les anticorps protecteurs jouent un rôle secondaire. En effet, une dose même massive de tréponèmes ne parvient pas à syphiliser le fœtus *in utero*. Quelques tréponèmes cependant suffisent pour infecter la lapine adulte. Ces expériences montrent le fœtus résistant et l'adulte très réceptif : tout naturellement, nous sommes amené à rechercher le degré de résistance du nouveau-né.

TABLEAU III

Nos des lapines opérées	Conséquences immédiates de l'opération	Résultats des investigations pratiquées chez la lapine	Nos des fœtus inoculés	Résultats des critères pratiqués chez le fœtus				Conclusions	
				Lésions locales	Sérologie classique	Test de Nelson	Passage ganglionnaire	Infection maternelle	Infection fœtale
1	Meurt sous anesthésie.	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Meurt sous anesthésie.	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Meurt avant la mise bas.	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Meurt avant la mise bas.	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Meurt avant la mise bas.	0	0	0	0	0	0	0	0
6	Meurt avant la mise bas.	0	0	0	0	0	0	0	0
7	Dévore ses petits.	0	0	0	0	0	0	0	0
8	Dévore ses petits.	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Expulse des fœtus mort-nés.	0	0	0	0	0	0	0	0
10	Expulse des fœtus mort-nés.	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Ne met pas bas les fœtus inoculés.	0	0	0	0	0	0	0	0
12	Ne met pas bas les fœtus inoculés.	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Ne met bas aucun lapereau.	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Met bas les deux fœtus inoculés qui meurent 48 heures après.	0	F 1	0	0	0	0	0	0
			F 2	0	0	0	0		0
15	N'a mis bas aucun lapereau.	+	0	0	0	0	0	+	0
16	N'a mis bas aucun lapereau.	—	0	0	0	0	0	—	0
17	Expulse des fœtus mort-nés.	—	0	0	0	0	0	—	0
18	Met bas un fœtus inoculé.	0	F 3	—	—	0	0	0	—
19	Met bas un fœtus inoculé.	+	F 4	—	—	0	0	+	—
20	Met bas un fœtus inoculé.	0	F 5	—	—	0	—(*)	0	—
21	Met bas un fœtus inoculé.	—	F 6	—	—	—	—	—	—
22	Met bas deux fœtus inoculés.	0	F 7	—	—	0	—(*)	0	—
			F 8	—	—	0	—(*)		—
23	Met bas deux fœtus inoculés.	0	F 9	—	—	0	—	0	—
			F 10	—	—	0	—		—
24	Met bas deux fœtus inoculés.	—	F 11	—	—	0	—	—	—
			F 12	—	—	0	—		—

N. B. — Dans ce tableau, le signe — indique : examen négatif;
— 0 — : — non pratiqué;
— + — : — positif.

(*) Chez ces jeunes lapins, deux passages ganglionnaires successifs sont pratiqués.

IV. — INOCULATION DE TRÉPONÈME PATHOGÈNE A DE JEUNES LAPEREAUX

Protocole :

Il faut se placer dans les conditions des opérations *in utero*. On inocule à de jeunes lapins d'âge croissant : deux heures, vingt-quatre heures, quarante-huit heures, les doses de tréponème (*) injectées au fœtus (**). Ces inoculations sont faites à la cuisse avec une aiguille fine. Les lapereaux choisis sont marqués. Ils subissent ultérieurement les mêmes examens que leurs congénères inoculés *in utero* : observation clinique et microscopique, tests sérologiques et passages ganglionnaires.

Résultats :

Les résultats sont résumés par le tableau IV, ci-après. Chez les petits lapins n^{os} 1, 2 et 3 inoculés deux heures après la naissance, on trouve deux cas de syphilis inapparente signée seulement par des passages ganglionnaires positifs et un cas de non contamination. Les jeunes lapins n^{os} 4 et 5, inoculés vingt-quatre heures après la naissance, développent l'un une infection inapparente, l'autre une infection apparente. Ce dernier, le lapereau n° 5, présente un chancre autour de l'anus. Un examen au microscope sur fond noir y révèle la présence de nombreux tréponèmes. Son sérum est positif à la dilution du 1/4 au test de Kline. Lorsque l'inoculation est faite quarante-huit heures après la mise bas, deux lapins sur trois sont infectés. Le lapin n° 8 présente un syphilome de la verge. Mais dans les ulcérations des parties génitales du lapereau n° 7, il n'est pas possible d'affirmer la présence du tréponème. On a recours

(*) Donc proportionnellement des doses inférieures.
(**) La virulence de la suspension est ici aussi vérifiée.

au passage ganglionnaire qui permet de poser le diagnostic de syphilis. Cependant, le jeune lapin n° 10 reste indemne.

TABLEAU IV

Numéro des lapines mères	Age des lapereaux inoculés	Numéro des lapereaux	Résultats des critères pratiqués chez le jeune lapin			Infection des jeunes lapins
			Passage ganglionnaire	Sérologie	Lésions locales	
A	2 heures	1	—	—	—	0
	2 —	2	+	—	—	Syphilis inapparente
	2 —	3	+	—	—	Syphilis inapparente
B	24 —	4	+	?	—	Syphilis inapparente
	24 —	5	+	+	+	Syphilis apparente
C	48 —	6	—	—	—	0
D	48 —	7	+	—	±	Syphilis inapparente
E	48 —	8	+	±	+	Syphilis apparente

Conclusions

Très tôt après la naissance, les lapereaux deviennent réceptifs à l'infection syphilitique. Le facteur de résistance propre à l'embryon doit s'éliminer rapidement. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus sur la Souris par Chedid et Boyer (*). En effet, déjà vingt-quatre heures après la mise bas, le jeune lapin peut développer une syphilis apparente.

(*) Chedid (L.) & Boyer (F.). — *C. R. Acad. Sc., Paris*, 1951, **233**, 443.

V. — INFLUENCE DE DIFFÉRENTS FACTEURS DU MILIEU EMBRYONNAIRE SUR LA VIE DU TRÉPONÈME.

Les expériences réalisées ensuite ont essayé de mettre en évidence les facteurs responsables de la résistance du fœtus vis-à-vis du tréponème. Deux séries d'essais ont été pratiquées. Les uns sur le tréponème de culture, souche Reiter, les autres sur le tréponème pathogène, souche Nichols.

A. — Essais de culture du tréponème de Reiter, en présence de tissu fœtal et de liquide amniotique

Rappelons tout d'abord que le milieu de culture habituel du tréponème de Reiter est constitué par du milieu de Brewer additionné au 1/10 de sérum de Lapin.

Premier protocole :

Un fœtus de lapine, prélevé stérilement le vingt-cinquième jour de la gestation, est aseptiquement dépecé et broyé. Six tubes contenant 10 cm³ de milieu de Brewer sont ensemencés avec des quantités à peu près égales de tréponèmes. Dans les trois premiers tubes, on ajoute respectivement environ 0,25, 0,50 et 1 cm³ d'extrait total de fœtus. Dans les trois derniers tubes, la même opération est répétée, mais l'extrait de fœtus est ici remplacé par un extrait de tissu maternel.

Résultats :

De telles cultures ont été faites une fois. Aucune différence n'est visible dans l'évolution des différents tubes qui est sensiblement analogue à celle de cultures ensemencées en milieu de Brewer.

Deuxième protocole :

Des tubes qui contiennent le milieu de culture additionné de quantités croissantes de liquide amniotique sont préparés. On réalise ainsi des gammes qui comprennent 1/4, 2/4, 3/4 de liquide amniotique. Le dernier tube se compose de liquide amniotique pur. Parallèlement, on dispose une série de tubes dans lesquels l'eau physiologique remplace les liquides amniotiques. Ces tubes servent de témoins. Un tube qui contient uniquement du milieu de Brewer et du sérum de Lapin (1/10) est ajouté. Il joue en quelque sorte le rôle d'étalon. Chaque tube est ensemencé avec des quantités sensiblement égales de tréponèmes : on observe l'évolution de ces cultures macroscopiquement et microscopiquement. Les examens microscopiques sont faits au microscope sur fond noir qui permet l'étude des formes tréponémiques spiralées, puis au microscope à contraste de phase avec lequel on recherche la présence éventuelle de formes tréponémiques rondes. Pour ces essais, on utilise différents échantillons de liquide amniotique de brebis : du liquide de Thomas [41] qui est du liquide amniotique de brebis prélevé pendant le premier tiers de la gestation et déprotéiné, et des liquides amniotiques de provenances diverses, prélevés directement sur des utérus isolés de brebis gravides vers la fin de la gestation. Au début, ces prélèvements sont faits sans précautions spéciales. Pour stériliser les liquides, on a recours à une filtration sur membrane Seitz, mais rapidement nous réussissons à obtenir aseptiquement des quantités importantes de liquide amniotique. L'opération est assez facile à réaliser, à condition de suspendre l'utérus et d'isoler le fœtus par un étranglement. On obtient ainsi une poche de liquide. Il faut en fendre délicatement la première enveloppe avec de fins ciseaux stériles. Il est alors aisé de ponctionner l'utérus et d'en retirer le liquide. Pour les premiers essais, les liquides amniotiques sont conservés en glacière. Mais, par la suite,

les cultures sont mises en train au plus tard deux heures après le prélèvement. Ainsi il est possible d'espérer avoir affaire à un liquide doué des propriétés qu'il possède *in vivo*. Evidemment, il serait intéressant d'opérer avec du liquide amniotique de Lapine, mais il est difficile d'en obtenir des quantités suffisantes.

Résultats :

Deux séries de cultures ont été faites selon ce protocole. Les résultats en sont consignés dans les tableaux V et VI :

TABLEAU V

CULTURE DE TRÉPONÈMES DE REITER EN PRÉSENCE DE DIFFÉRENTS LIQUIDES AMNIOTIQUES DE BREBIS.
(Premier essai.)

LIQUIDE AMNIOTIQUE PRÉSENT DANS LES CULTURES	CONCENTRATION FINALE DU MILIEU EN LIQUIDE AMNIOTIQUE OU EN EAU PHYSIOLOGIQUE			
	Tube n° 1 au 1/4	Tube n° 2 au 2/4	Tube n° 3 au 3/4	Tube n° 4 au 4/4
Liquide amniotique conservé à + 4° après prélèvement sur un utérus isolé de brebis, vers la fin de la gestation, et filtré sur membrane Seitz.	++++	++++	++	—
Liquide amniotique conservé à + 4° après prélèvement stérile sur un utérus isolé de brebis en fin de gestation.	++++	++++	++	—
Liquide de Thomas : liquide amniotique de brebis prélevé pendant le premier tiers de la gestation et déprotéiné.	++++	++++	++	—
Eau physiologique : gamme témoin.	++++	++++	—	—
Tube étalon : milieu de Brewer + 1/10 de sérum de lapin.	++++			

N. B. — Le nombre de croix correspond à l'intensité de la pousse du tréponème grossièrement évaluée 96 heures après l'ensemencement.

Dans cette première expérience, la différence est faible entre les tubes témoins et les tubes additionnés de liquide amniotique; cependant, on constate une pousse un peu plus nette dans les gammes préparées avec les différents échantillons de liquide amniotique (notons que ceux-ci ont été conservés assez longtemps en glacière).

L'examen microscopique au contraste de phase montre des formes tréponémiques rondes, peut-être un peu plus abondantes dans les tubes qui contiennent le liquide amniotique.

TABLEAU VI

Culture de tréponèmes de Reiter en présence de différents liquides amniotiques de brebis. (Deuxième essai.)

Liquide amniotique présent dans les cultures	Concentration finale du milieu en liquide amniotique ou en eau physiologique			
	Tube n° 1 au 1/4	Tube n° 2 au 2/4	Tube n° 3 au 3/4	Tube n° 4 au 4/4
Liquide amniotique de brebis prélevé stérilement vers la fin de la gestation et utilisé frais.	+++	+++	++	+
Liquide de Thomas.	++	—	—	—
Eau physiologique.	—	—	—	—
Tube étalon : milieu de Brewer + 1/10 de sérum de lapin.	+		—	

N. B. — Le nombre de croix correspond à l'intensité de la pousse du tréponème grossièrement évaluée 48 heures après l'ensemencement.

Lors de ce deuxième essai, les résultats sont plus nets : les tubes sont examinés de vingt-quatre heures en vingt-quatre heures. On remarque que les tréponèmes se développent plus rapidement dans les tubes qui contiennent du liquide amniotique (le liquide utilisé ici est fraîchement

prélevé). Dans la gamme préparée avec le liquide de Thomas, cette accélération est moins marquée, mais notable tout de même. L'examen de ces cultures au contraste de phase n'a pas été fait.

Conclusions :

Le liquide amniotique de brebis n'inhibe pas le développement du tréponème de culture, il semble, au contraire, qu'il le favorise légèrement. Cette action se manifeste mieux avec du liquide amniotique frais.

B. — Survie du tréponème pale en présence des différents éléments du milieu embryonnaire

Il est assez difficile d'étudier l'influence d'une substance sur la vie du tréponème pathogène. Rappelons en effet qu'il n'est pas encore possible de le cultiver *in vitro*. Depuis 1948, on arrive cependant à le maintenir quelques jours en survie dans un milieu et une atmosphère (*) spécialement équilibrés pour lui, qui ont été mis au point par Nelson [36]. C'est sur le tréponème prélevé à partir d'une orchite de lapin du septième au neuvième jour et maintenu artificiellement en survie selon la technique de Nelson [36] que les essais suivants ont été faits.

Premier protocole :

1° *Prélèvements de différents éléments du milieu embryonnaire.* — Une lapine, entre le vingt-deuxième et le vingt-cinquième jour (**) de la gestation, est saignée stérilement (***), par ponction cardiaque. Le sang coagulé puis centrifugé donne le *sérum de la lapine mère*. Cette femelle

(*) Composée de N (95 p. 100) et de CO_2 (5 p. 100).

(**) Il est essentiel de se placer dans les limites de dates indiquées ici. Plus tôt ou plus tard, les quantités de liquide sont très réduites : il est pratiquement impossible d'en prélever.

(***) Toutes les manipulations décrites ci-après sont effectuées aseptiquement.

est ensuite tuée par injection intraveineuse de 20 cm³ d'air. Par hystérectomie l'utérus est enlevé. Les fœtus, isolés par ligatures successives, sont prélevés un à un. Chaque embryon enveloppé des membranes utérines est placé dans une boîte de Pétri. Sur l'un des fœtus, le *liquide amniotique* est aspiré en utilisant la technique mise au point sur les utérus de brebis, mais la manipulation est délicate. Un deuxième embryon est débarrassé des membranes utérines, du liquide amniotique, des placentas. Une ponction cardiaque permet d'obtenir le *sérum du fœtus*. Un troisième fœtus, préalablement séparé de l'utérus, est dépecé puis broyé. Le broyat, placé dans une boîte de Pétri, est mis sous atmosphère inerte, à + 4° pendant quatre à cinq heures. Après agitation puis repos, le surnageat est séparé : on obtient ainsi un *extrait total de fœtus*. Cette opération est renouvelée sur un embryon éviscéré, sur le placenta maternel, le placenta fœtal et sur un fragment de tissu conjonctif de la lapine. Ces prélèvements successifs permettent d'obtenir des extraits des différents tissus : *extrait de fœtus éviscéré, de placenta maternel et fœtal, de tissu maternel.*

2° *Etude de la survie du tréponème.* — On dispose neuf gammes de trois tubes à hémolyse chacune. Chaque tube reçoit 0,1 cm³ de la suspension de Nelson, c'est-à-dire de tréponèmes (*) en suspension dans le milieu de survie. On ajoute des quantités croissantes de chacun des extraits, telles que l'on obtienne pour chacun d'eux trois concentrations finales différentes et respectivement égales au 1/5, au 1/3 et au 1/2 du milieu total. Dans la dernière gamme de tubes, de l'eau physiologique remplace les extraits et permet la constitution des témoins. Ces tubes sont placés sous atmosphère de N et CO_2 pendant dix-huit heures. Après ce temps de contact, le pourcentage de tréponèmes immobiles, c'est-à-dire morts (**), est compté au microscope sur fond

(*) Environ 10 tréponèmes par champ microscopique.
(**) Technique classique du test de Nelson [36].

noir. Un examen au contraste de phase permet la recherche des éléments granulaires.

Résultats :

Cette expérience a été réalisée à deux reprises. Lors d'un premier essai, la survie du tréponème dans les témoins est si mauvaise qu'aucun résultat ne peut être donné. La

TABLEAU VIII

ESSAI DE SURVIE DU TRÉPONÈME PALE EN PRÉSENCE DE DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS DU MILIEU EMBRYONNAIRE (*)

ELÉMENTS PRÉSENTS DANS LA RÉACTION	POURCENTAGE DE TRÉPONÈMES VIVANTS	EXAMEN AU CONTRASTE DE PHASE
Sérum de la lapine mère.	86	Rien à noter.
Eau physiologique.	82	Rien à noter.
Liquide amniotique.	50	Très rares formes rondes.
Sérum du fœtus (**).	40	Rien à noter.
Extrait total de fœtus.	74	Quelques belles formes rondes.
Extrait de fœtus éviscéré.	40	Quelques belles formes rondes.
Placenta fœtal.	42	Rares formes rondes.
Placenta maternel (***).	0 (Aucun tréponème visible.)	Très nombreuses formes rondes.
Tissu conjonctif maternel.	Tréponèmes peu vigoureux. Survie difficile à apprécier.	Rien à noter.

(*) Ces résultats sont ceux obtenus dans le troisième tube de la gamme qui correspond à une concentration en extrait égale au demi.
(**) Très hémolysé.
(***) Le placenta a été mis tel quel dans le tube; il ne s'agit pas ici du liquide extractif.

deuxième fois, la survie est meilleure, mais le tréponème semble partout extrêmement fragile. Les lectures doivent être faites très rapidement (aussi nous limitons-nous à l'examen des tubes n° 3 dans lesquels la concentration des différents extraits est égale au demi). La survie des témoins baisse de minute en minute. Nous attribuons cette fragilité à la faible teneur du milieu en protéines. En effet, quand on fait un test de Nelson classique, les tubes qui contiennent l'antigène sont additionnés de complément (sérum frais de Cobaye) et aussi du sérum humain suspect. Ceci constitue un apport protéique non négligeable dont le protocole précédent ne tient pas compte. Malgré les difficultés, une lecture est faite; les résultats en sont résumés dans le tableau VIII (voir p. 41).

Evidemment, la survie semble abaissée dans les tubes qui contiennent les extraits de fœtus, mais il faut noter que les broyats sont chargés d'hémoglobine. Or, l'hémoglobine par elle-même diminue déjà la survie du tréponème.

Il est difficile de tirer une conclusion de cette expérience.

Deuxième protocole : essai de survie du tréponème pathogène en présence de liquides amniotiques de brebis, de lapine et de vache, prélevés à différentes époques de la gestation.

Dans les expériences rapportées ici, seule est étudiée la survie du tréponème pâle en présence de liquides amniotiques de différentes espèces animales, prélevés à des périodes variables de la gestation. Ce travail est fait sur des liquides amniotiques de vache, de brebis et de lapine. Nos prélèvements sont effectués comme il est indiqué plus haut. Lors des premiers essais, on ajoute à 0,20 cm^3 de suspension de tréponèmes dans le milieu de Nelson [36], des quantités croissantes de liquides amniotiques pour obtenir des concentrations différentes. Mais, par la suite, pour stabiliser la survie du tréponème, précaire dans ce

milieu pauvre en protéines, 0,15 cm³ de complément inactivé (*) sont ajoutés. Les conditions du test de Nelson (**) sont exactement reproduites. Après dix-huit heures de contact sous atmosphère de N + CO_2, les tréponèmes survivants sont dénombrés sur fond noir.

Résultats :

Sept fois cette expérience a été reprise avec des liquides amniotiques de provenance différente. La survie du premier essai est trop mauvaise pour qu'on puisse en tenir compte, mais les six autres épreuves peuvent être consi-

TABLEAU IX

Résultats de l'expérience n° 6
(milieu de Nelson enrichi en protéines).

Liquide présent dans la réaction	Pourcentage de tréponèmes vivants en présence de liquides amniotiques aux concentrations ci-dessous.			
	1/10	1/6	1/4	1/3
Eau physiologique.	100	88	88	96
Liquide de Thomas.	96	96	96	88
Liquide amniotique de brebis prélevé pendant le premier tiers de la gestation.	96	96	96	96
Liquide amniotique de brebis prélevé pendant le troisième tiers de la gestation.	96	72	48	44
Liquide amniotique de lapine prélevé pendant le troisième tiers de la gestation.	96	84	68	0

(*) Les quantités de liquide amniotique sont proportionnellement augmentées pour obtenir les mêmes concentrations finales.

(**) Contenu d'un tube réaction dans le test de Nelson :

Suspension de tréponèmes	0,35 cm³
Complément actif	0,10 cm³
Sérum suspect	0,05 cm³

dérées comme valables. Les résultats en sont résumés dans le tableau IX.

Ce premier tableau rend compte d'une expérience complète : l'essai n° 6. On y voit que la survie des témoins se maintient quelles que soient les concentrations en eau physiologique. Il en est de même pour le liquide de Thomas et le liquide amniotique de brebis, prélevé au début de la gestation. En revanche, en présence de liquide amniotique de brebis et de lapine recueilli vers la fin de la gravidité, la survie baisse sensiblement, proportionnellement aux concentrations du liquide. Dans les tableaux suivants, sont donnés seulement les résultats obtenus avec la plus forte concentration de chaque échantillon de liquide (bien que chaque fois différentes doses aient été essayées).

TABLEAU X

RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Résultats obtenus avec le liquide amniotique de vache, prélevé stérilement pendant le premier tiers de la gestation.

Conditions de survie	Concentration du milieu en liquide amniotique ou en eau physiologique.	Pourcentage de tréponèmes vivants en présence	
		de liquide amniotique	d'eau physiologique
Milieu de Nelson + protéines.	1/2	24	96

Résultats obtenus avec du liquide de brebis.
(Liquide de Thomas.)

Conditions de survie	Concentration du milieu en liquide amniotique ou en eau physiologique.	Pourcentage de tréponèmes vivants en présence	
		de liquide amniotique	d'eau physiologique
Milieu de Nelson	1/2	78	76
Milieu de Nelson + protéines.	1/3	88	96
Milieu de Nelson + protéines.	1/2	100	96

Résultats obtenus avec du liquide de brebis.

(Liquide amniotique de brebis, prélevé pendant le premier tiers de la gestation et filtré sur membrane Seitz.)

Conditions de survie	Concentration du milieu en liquide amniotique ou en eau physiologique.	Pourcentage de tréponèmes vivants en présence	
		de liquide amniotique	d'eau physiologique
Milieu de Nelson + protéines.	1/3	96	96

Résultats obtenus avec du liquide de brebis.

(Liquide amniotique de brebis prélevé pendant le troisième tiers de la gestation et filtré sur membrane Seitz ou prélevé aseptiquement.)

Conditions de survie	Concentration du milieu en liquide amniotique ou en eau physiologique.	Pourcentage de tréponèmes vivants en présence	
		de liquide amniotique	d'eau physiologique
Milieu de Nelson	1/9	65	85
Milieu de Nelson	1/2	42	76
Milieu de Nelson	1/2	0	53
Milieu de Nelson + protéines.	1/2	56	96

Résultats obtenus avec du liquide de lapine.

(Liquide aminotique de lapines, prélevé aseptiquement entre le vingt-deuxième et le vingt-cinquième jour de la gestation.)

Conditions de survie	Concentration du milieu en liquide amniotique ou en eau physiologique.	Pourcentage de tréponèmes vivants en présence	
		de liquide amniotique	d'eau physiologique
Milieu de Nelson	1/2	18	76
Milieu de Nelson	1/5	50	82
Milieu de Nelson + protéines.	1/3	0	96
Milieu de Nelson + protéines.	1/3	44	96
Milieu de Nelson + protéines.	1/2	92	96
Milieu de Nelson + protéines.	1/2	84	96
Milieu de Nelson + protéines.	1/2	72	96

Partout où un pourcentage de tréponèmes survivants inférieur à 70 est indiqué, cette diminution de la survie proportionnelle à la concentration du milieu en liquide amniotique a été observée. Le liquide de Thomas et le liquide amniotique de brebis prélevé au début de la gestation semblent sans influence, ce qui est assez logique puisque le liquide de Thomas est du liquide amniotique de brebis recueilli au début de la gestation et ensuite déprotéiné. En revanche, le liquide amniotique de brebis, prélevé à une date avancée de la gravidité, semble constamment inhiber la survie du tréponème. Le seul essai fait avec du liquide amniotique de vache met également en évidence une action défavorable au tréponème pâle. Enfin, la partie de l'expérimentation la plus intéressante, celle qui est consacrée au liquide amniotique de lapine, donne, hélas, des résultats divergents.

Conclusions

Malgré ces discordances de résultats, il semble que les liquides amniotiques de lapine et de brebis, prélevés en fin de gestation, diminuent un peu la survie du tréponème pathogène.

DISCUSSION

CONFRONTATION DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES ET EXPÉRIMENTALES

Nos expériences confirment la dernière hypothèse émise par Kemp et Fitzgerald [23] en 1938. L'absence de syphilis congénitale, chez le Lapin, est due à une résistance personnelle de l'embryon à l'égard du tréponème pâle. Cette résistance disparaît très tôt après la naissance, plus précocement que ne le supposait Kemp [23]. Il est possible de répondre à la question de cet auteur et d'affirmer qu'il ne s'agit pas ici d'une immunité acquise *in utero* par le fœtus. Les anticorps protecteurs que la lapine transmet à son petit ne jouent pas, en ce domaine, le rôle déterminant. Il en est de même de la barrière placentaire dont l'intervention n'est pas décisive. En effet, nous avons pu montrer que la non contamination du fœtus de lapine persiste en l'absence d'anticorps protecteurs et aussi lorsque l'agent pathogène est déposé derrière la barrière placentaire, à l'intérieur même de l'embryon.

Comment concilier ces faits avec l'expérience de Wiman [44], les constatations d'Uhlenhuth [42, 43] et les travaux de Gregoriew [15, 17]. L'observation de Wiman paraît la plus troublante, et il est bon de ne pas oublier qu'elle est publiée par son auteur, avec un point d'interrogation qui en limite singulièrement la portée.

« Cependant, comme le dit Wiman, s'il s'agissait d'une contamination par contact survenue après la naissance, la

lésion serait moins évoluée. Le petit lapin atteint de kératite n'a que dix-sept jours. Il semble que l'affection soit plus ancienne. » Mais Wiman soulève ici une hypothèse qui ne paraît avoir été envisagée par aucun chercheur, ce qui, à priori, étonne un peu. Pourquoi l'éventualité d'une contamination par contact, après la naissance ou pendant la mise bas, serait-elle à rejeter d'emblée ? Les jeunes lapins partagent, au moins pendant les premières semaines de leur vie, la cage de leurs mères qui sont atteintes de syphilis virulente. La possibilité d'une contamination par simple cohabitation peut sembler peu probable puisque le contact sexuel est parfois impuissant à transmettre la maladie (*). Cependant, il convient de ne pas oublier l'expérience réalisée en 1908 par Bertarelli [6] :

Un lapin atteint de kératite syphilitique est mis dans la cage d'un lapin sain. L'animal indemne contracte la syphilis et développe à son tour une kératite. Les cas publiés par Uhlenhuth [42, 43] puis par Gregoriew [15, 17] ne peuvent-ils s'expliquer ainsi ? Les lapereaux accusés par ces auteurs de syphilis congénitale sont respectivement âgés de quatre, six et neuf mois lors de l'apparition des lésions tréponémiques. Rien, semble-t-il, ne s'oppose à ce que ces animaux se soient contaminés auprès de leur mère.

Pour expliquer la discordance de ses résultats et de ceux d'Uhlenhuth [42, 43] sur la question du franchissement placentaire, Kemp [25] rappelle que le sang utérin est toujours infectieux. Il souligne la nécessité d'éliminer des organes embryonnaires la totalité de ce sang, sous peine de fausser complètement les résultats. Nous ne discuterons pas cette possibilité, mais nous pensons personnellement à une autre explication.

Rappelons les conditions dans lesquelles travaillent ces auteurs : elles sont loin d'être les mêmes. Uhlenhuth [42, 43] recherche le tréponème chez l'embryon cinq minutes

(*) Chez le Lapin.

après l'inoculation de la mère : il l'y trouve. Kemp [25], lui, examine les fœtus au plus tôt quinze jours après l'invasion de l'organisme maternel : il n'y trouve pas de tréponèmes. Ces différences ne nous surprennent pas. Les embryons que nous inoculons vers le vingt-cinquième jour de la gestation se stérilisent avant la mise bas. Aussitôt après l'inoculation, il y a des tréponèmes dans l'organisme fœtal puisque nous les y avons mis. Mais nous pouvons affirmer que, cinq jours après, il n'y en a plus. En effet, si à la naissance il subsistait des tréponèmes vivants dans les organes du jeune lapin, celui-ci se révélerait par la suite syphilitique (*). Or, il n'en est rien : ces lapins sont tous indemnes.

Les expériences de Finkelstein et Orlow [11] apportent une confirmation : il suffit de se reporter au tableau reproduit p. 17. Les auteurs retrouvent le tréponème chez l'embryon, quarante-cinq minutes, vingt-quatre heures et trois jours après l'inoculation de la lapine mère. Lorsque le spirochète est recherché cinq jours après l'invasion de l'organisme maternel, non seulement celui-ci ne se retrouve plus chez le fœtus, mais il a aussi disparu du placenta.

Le tréponème est détruit au niveau de l'embryon, environ quatre jours après sa pénétration dans l'organisme fœtal. Ceci explique que Kemp [25], et avant lui Fischl [13] et Seiffert [38], quinze jours après, n'en trouvent aucune trace.

Ainsi, il semble évident qu'il existe, chez l'embryon du lapin, un facteur tréponémicide. Fischl [12], dans un travail consacré à la syphilis congénitale humaine, signale ce petit fait : les organes de fœtus humains hérédo-syphilitiques lui semblent donner chez l'animal de moins bons résultats d'inoculation que les prélèvements effectués chez des adultes. L'élément défavorable au développement et à la vie du tréponème se trouve sans doute aussi chez le fœtus humain. Impuissant à le juguler toujours complè-

(*) Nos inoculations de tréponèmes pathogènes à des lapereaux nouveau-nés le prouvent.

tement, peut-être diminue-t-il seulement sa virulence. Ceci expliquerait l'observation de Fischl [12].

Quel est donc ce facteur tréponémicide ?

Kemp [22, 24, 26] a essayé de le mettre en évidence. Il a pris connaissance des travaux de Brown et Pearce [7]. Dès 1921, ceux-ci comparent la réceptivité à l'infection syphilitique de lapines gestantes ou non. Ils observent que les lapines accouplées après inoculation dans la vulve présentent une affection toujours plus bénigne que les femelles qui ne sont pas fécondées. Chez les premières, le temps d'apparition des lésions locales est augmenté. Les signes cliniques restent légers ou nuls.

Kemp et Menninger [24] cherchent à voir si ces faits existent aussi chez l'espèce humaine. Ils publient une statistique concernant l'influence de la grossesse sur l'évolution de la syphilis. Cette étude met en évidence une action certaine sur le cours de la syphilis primaire. Il semble cependant que la gestation ne soit pas le seul facteur responsable de la faible proportion de neuro-syphilis féminine.

En second lieu, Kemp [22] entreprend des expériences avec l'hormone contenue dans l'urine de femmes gestantes. Cette hormone pourrait être responsable des différences d'évolution observées lors de la grossesse. Cet auteur essaie d'évaluer le pouvoir curatif de cette hormone. Des lapins et des lapines syphilitiques sont traités avec de l'urine de femmes enceintes : ceci pendant quinze semaines avec des doses journalières correspondant à 84 unités internationales d'œstrogène et 40 unités d'hormone pituitaire. Les résultats obtenus ne sont pas très convaincants. Peut-être, conclut Kemp, faudrait-il utiliser des doses d'hormone plus importantes.

Ce dernier, poursuivant ses investigations, essaie ensuite, en collaboration avec Shaw [26], d'étudier l'action des extraits placentaires. Il utilise un extrait de placenta, employé pour prévenir ou guérir la rougeole. Les conclu-

sions de ces chercheurs sont assez encourageantes. Les animaux traités développent des lésions locales moins étendues que les animaux témoins. L'infection dure chez eux un peu moins longtemps. La réserve s'impose toutefois, recommande Kemp qui rappelle que ces essais ont été effectués sur un petit nombre d'animaux. En conclusion, rien de bien net n'apparaît.

La résistance mise en évidence chez le fœtus est-elle liée à des facteurs hormonaux maternels ? Les éléments propres à l'organisme fœtal interviennent-ils, au contraire, de façon prépondérante ? Nos essais semblent mettre en évidence l'action du liquide amniotique.

Pour concourir à la défense de l'embryon (*), tout doit s'unir afin de lutter efficacement. Mais quel est l'élément essentiel ? La question reste posée.

(*) Il est intéressant de consulter à ce sujet le tout récent travail d'A. Giroud : « Défense de l'organisme fœtal », *in* Colloque sur les mécanismes de défense de l'organisme, Bordeaux, 1954, sous presse.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Notre travail confirme la rareté de la syphilis congénitale chez le Lapin. Les cas qui en ont été signalés chez cet animal sont très peu nombreux : aucun ne paraît indiscutable.

Nos expériences permettent de préciser le mécanisme de ce phénomène. Cette absence de transmission n'est pas conditionnée par l'imperméabilité du placenta chez les Rongeurs : elle dépend de l'organisme embryonnaire lui-même.

Afin d'éliminer l'intervention de l'hypothétique barrière placentaire, nous avons inoculé directement le fœtus *in utero* avec des doses considérables de tréponèmes, après laparotomie de la femelle gravide et ouverture des cornes utérines. Dans les conditions où nous avons opéré, nous n'avons jamais pu déclencher d'infection syphilitique chez les lapereaux inoculés *in utero*. En revanche, de jeunes lapins inoculés après la naissance se montrent sensibles au virus tréponémique, et cette sensibilité croît rapidement avec l'âge.

Il existe chez les embryons de lapines une résistance à l'infection qui contraste fortement avec la réceptivité de lapereaux âgés seulement de quelques heures. Nous ne pouvons, avec certitude, nous prononcer sur la nature des éléments qui président à cette défense. Il nous est seulement possible d'affirmer qu'ils ne sont pas de nature immunologique. L'hypothèse des anticorps protecteurs, élément primordial de résistance, doit être abandonnée. Nous avons montré que le fœtus de lapine reçoit effecti-

vement de sa mère différents anticorps, mais que, privé d'eux, il résiste victorieusement à une invasion massive de tréponèmes.

Il semble que le liquide amniotique, surtout vers la fin de la gestation, inhibe un peu la vie du tréponème pâle. Cette action toxique est limitée au tréponème pathogène : elle ne s'étend pas au tréponème de culture dont la croissance est plutôt favorisée par le liquide amniotique.

Pour préciser ce point important, la nature exacte de la résistance opposée par l'embryon de Lapin au tréponème pâle, d'autres recherches doivent être entreprises.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arman (E.), Pise, 1910, *in* Lombardo (C.). — *G. ital. Mal. vener.*, 1911, **52,** 278-291.
2. Arzt (L.) & Kerl (W.), *in* Fischl (R.). — *Med. Klin.*, 1926, **22,** 1888.
3. Bessemans (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126,** 1236-1238.
4. Bessemans (A.) & Van Canneyt (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110,** 116-119.
5. Bertarelli (E.). — *Zentralbl. Bakt. I Abt. Orig.*, 1908, **46,** 51-55.
6. Bertarelli (E.), *in* Wiman (A.). — *Arch. Derm. Syph.* (Berl.), 1908, **93,** 379-382.
7. Brown (W. H.) & Pearce (L.). — *Amer. J. Syph.*, 1920, **4,** 593-597.
8. Brown (W. H.) & Pearce (L.). — *J. exp. Méd.*, 1925, **42,** 795-805.
9. Cuny (A.). — Thèse de Médecine, Bordeaux, 1954.
10. De Napoli, *in* Lombardo (C.). — *G. ital. Derm. Sif.*, 1926, **67,** 187-221.
11. Finkelstein (Y. A.) & Orlow (S. S.). — *Derm. Woschr.*, 1931, **92,** 203.
12. Fischl (R.). — *Med. Klin.*, 1926, **22,** 15-18.
13. Fischl (R.). — *Med. Klin.*, 1926, **22,** 1927.
14. Gravagna. — *Gazz. int. Med. Chir.*, 1908, **40,** 317.
15. Gregoriew (P. S.). — *Derm. Woschr.*, 1929, **89,** 1122.
16. Gregoriew (P. S.) & Yarishew (K. G.). — *Urol. cutan. Rev.*, 1928, **32,** 222.
17. Gregoriew (P. S.) & Yarishew (K. G.). — *Ann. Mal. vénér.*, 1929, **24,** 166-168.
18. Jauréguy & Lancelotti. — *Bull. Acad. Méd.* (Paris), 1924, **92,** 1295-1298.
19. Johnson (S. A. M.). — *Arch. Derm. Syph.* (Chicago), 1949, **60,** 190.
20. Jost (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140,** 461-462.
21. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Léglise (F.) & Texier (L.). — *In* Le T. P. I., 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953, 121-150.
22. Kemp (J. E.). — *J. Infect. Dis.*, 1937, **60,** 32-40.

23. Kemp (J. E.) & Fitzgerald (E. M.). — *J. invest. Derm.*, 1938, **1**, 353-365.
24. Kemp (J. E.) & Menninger (W. C.). — *Brit. J. vener. Dis.*, 1936, **12**, 206-214.
25. Kemp (J. E.) & Rosahn (P.). — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1937, **60**, 45-55.
26. Kemp (J. E.) & Shaw (C.). — *Amer. J. Syph.*, 1938, **22**, 368-380.
27. Levaditi (C.) & Marie (A.). — *Arch. int. Neurol.*, 1923, **16**, s. i., 1-41.
28. Levaditi (C.), Marie (A.) & Isaicu (L.). — *Arch. int. Neurol.*, 1922, **15**, s. i., 97-100.
29. Levaditi (C.), Marie (A.) & Isaicu (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **85**, 342-344.
30. Levaditi (C.) & Vaisman (A.). — *Presse Méd.*, 1951, **59**, 201-203.
31. Levaditi (C.), Vaisman (A.), Schoen (R.) & Manin (Y.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, **54**, 584.
32. Lévy (G.). — L'Encyclopédie médico-chirurgicale (Syphilis), 1938.
33. Lombardo (C.). — *G. ital. Mal vener.*, 1911, **52**, 278-291.
34. Lombardo (C.). — *G. ital. Derm. Sif.*, 1926, **67**, 187-221.
35. Mac Leod (C.) & Arnold (R. C.). — *J. vener. Dis. Inform.*, 1951, **82**, 96-99.
36. Nelson (R. A.). — *In* Le T. P. I., 1 vol., Masson & C^ie^, édit., Paris, 1953, 87-100.
37. Pautrizel (R.), Mayer (G.), Rivasseau-Coutant (A.) et Szersnovicz-Léglise (F.). — *C. R. Acad. Sc.* (Paris), 1954, **239**, 1098-1100.
38. Seiffert (W.). — *Z. Immun. Forsch.*, 1934, **83**, 386-389.
39. Simonelli (F.). — *G. ital. Mal. vener.*, 1908, **49**, 213-216.
40. Steinert (E.), *in* Fischl (R.). — *Med. Klin.*, 1926, **22**, 1888.
41. Thomas (J. A.), Thiery (J. P.) & Blass (J.). — *Thérapie*, 1952, **7**, 281-286.
42. Uhlenhuth (P.). — *Med. Klin.*, 1922, **18**, 1210.
43. Uhlenhuth (P.) & Mulzer (P.). — *Arb. Gesundhamte* (Berl.), 1913, **44**, 307.
44. Wiman (A.). — *Arch. Derm. Syph.* (Berl.), 1908, **93**, 379-382.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 3

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE 5

I. — Généralités 5

II. — La syphilis congénitale du Lapin 7

III. — Le problème de la syphilis congénitale chez d'autres espèces animales 14

IV. — Hypothèses explicatives. — Théorie placentaire .. 15

PARTIE EXPÉRIMENTALE 20

I. — Essais préliminaires 20

II. — Mise en évidence de la traversée placentaire de différents anticorps 22

III. — Inoculation *in utero* de doses massives de tréponèmes pathogènes à des fœtus de lapines saines. 27

IV. — Inoculation de tréponème pathogène à de jeunes lapereaux 33

V. — Influence de différents facteurs du milieu embryonnaire sur la vie du tréponème 35

DISCUSSION 48

Confrontation des recherches bibliographiques et expérimentales 48

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 53

BIBLIOGRAPHIE 55

Bordeaux. — Impr. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.